

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

25. 6. 2004

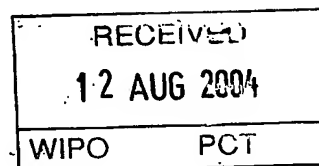
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 4 月 2 3 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 2 8 6 6 3  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 4 - 1 2 8 6 6 3 ]

出 願 人  
Applicant(s): 大正製薬株式会社

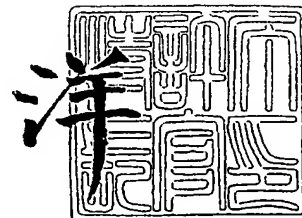


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 7 月 3 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



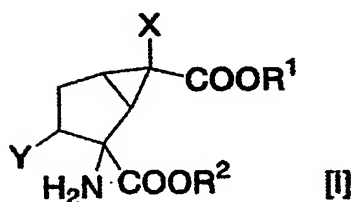
【書類名】 特許願  
【整理番号】 00SS-P3679  
【あて先】 特許庁長官殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内  
    【氏名】 安原 明登  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内  
    【氏名】 坂上 一成  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内  
    【氏名】 中里 篤郎  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002819  
    【氏名又は名称】 大正製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100115406  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 佐鳥 宗一  
    【電話番号】 03-3985-1147  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100074114  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 北川 富造  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 003551  
    【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 0217520  
    【包括委任状番号】 9703058

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

下記式 [I]

【化 1】



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-10}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-10}$ アルキル基、アジド $C_{1-10}$ アルキル基、アミノ $C_{2-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル $C_{1-10}$ アルキル基を示し、又は、 $R^1$ 及び $R^2$ の何れか一方が水素原子のとき、他方が $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-10}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-10}$ アルキル基、アジド $C_{1-10}$ アルキル基、アミノ $C_{2-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル $C_{1-10}$ アルキル基を示す。Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、 $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、 $-\text{SCHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{CHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NHCHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}^3\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、又は $-\text{OCOR}^5$ を示す（式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。 $R^5$ は、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す)。]で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬として有用な2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグに関する。更に詳しくは、統合失調症、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な代謝活性型（メタボトロピック型）グルタミン酸受容体（mGluR）のサブグループIIに属するmGluR2/mGluR3のアンタゴニストとして作用する化合物である2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグに関する。

## 【0002】

また、本発明は、mGluR2/mGluR3のアンタゴニストとして作用する化合物のプロドラッグが、経口活性を高め、親化合物の生体内暴露量を増大させることに関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理的に3つのグループに分類される。この中で、グループII（mGluR2/mGluR3）は、アデニルサイ클ラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸（cAMP）のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する（非特許文献1参照）ことから、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する化合物は急性及び慢性の精神医学的疾患並びに神経学的疾患の治療又は予防に有効であると考えられ、2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に対して強い拮抗作用を有する化合物である。

## 【0004】

【非特許文献1】Trends Pharmacol. Sci., 14, 13, 1993年

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

本発明の目的は、統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、経口活性の高いグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

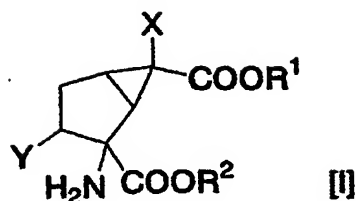
本発明者らは2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体について鋭意検討した結果、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグを、親化合物を被験薬とする動物実験を通して、この種のプロドラッグが親化合物の生体内暴露量を高めることを見出し、本発明を完成するに至った。

## 【0007】

かかる本発明は、式[I]

## 【0008】

## 【化1】



## 【0009】

[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-10}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-10}$ アルキル基、アジド $C_{1-10}$ アルキル基、アミノ $C_{2-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル $C_{1-10}$ アルキル基を示し、又は、 $R^1$ 及び $R^2$ の何れか一方が水素原子のとき、他方が $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-10}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-10}$ アルキル基、アジド $C_{1-10}$ アルキル基、アミノ $C_{2-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル $C_{1-10}$ アルキル基を示す。 $X$ は水素原子又はフッ素原子を示す。 $Y$ は、 $-OCHR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)_2$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^5$ を示す(式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。 $R^5$ は、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 $n$ は1または2の整数を示す)。]で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

## 【発明の効果】

## 【0010】

本発明すなわちメタボトロピックグルタミン酸受容体の拮抗薬のプロドラッグ化により、親化合物の生体内暴露量を増加させ、統合失調症、不安およびその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学障害の治療および予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療および予防、鎮痙、鎮痛、鎮吐等に、使用の容易性及び薬効の点からみて好ましいと思われる経口投与で有効な医薬品の提供が可能となった。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0011】

本発明において使用される用語が以下に定義される。

$C_{1-10}$ アルキル基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状アルキル基を示す。直鎖状アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基が挙げられる。分岐鎖状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、1-メチルプロピル基、2-エチルブチル基、 $t$ -ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル

基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、5-メチルヘキシル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、3, 4-ジメチルペンチル基、1, 2, 3-トリメチルブチル基、1-イソプロピルブチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、4-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2, 5-ジメチルヘキシル基、4, 5-ジメチルヘキシル基、2-エチル-3-メチルペンチル基、1, 2, 4-トリメチルペンチル基、2-メチル-1-イソプロピルブチル基、3-メチルオクチル基、2, 5-ジメチルヘプチル基、1-(1-メチルプロピル)-2-メチルブチル基、1, 4, 5-トリメチルヘキシル基、1, 2, 3, 4-テトラメチルペンチル基、6-メチルノニル基、5-エチル-2-メチルヘプチル基、2, 3-ジメチル-1-(1-メチルプロピル)ブチル基、シクロプロピルメチル基、2-(シクロプロピル)エチル基、3, 7-ジメチルオクチル基、3-(シクロブチル)ペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基が挙げられる。環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基が挙げられる。

**【0012】**

C<sub>2-10</sub>アルケニル基とは、少なくとも1個の二重結合を有する、炭素原子を2~10個有する直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は、炭素原子を5~10個有する環状アルケニル基を示す。

**【0013】**

C<sub>2-10</sub>アルキニル基とは、少なくとも1個の三重結合を有する、炭素原子2~10個有する直鎖状又は炭素原子を4~10個有する分岐状のアルキニル基を示す。

**【0014】**

1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基としては、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル基、2-フェニルエチル基、2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-メチル-2-フェニルペンチル基などが挙げられる。

**【0015】**

ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1個のヒドロキシル基によって置換されたC<sub>2-10</sub>アルキル基を示す。

**【0016】**

ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1つ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子によって置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基を示す。

**【0017】**

アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1つ以上のアジド基によって置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基を示す。

**【0018】**

アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1個のアミノ基で置換されたC<sub>2-10</sub>アルキル基を示す。

**【0019】**

C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、炭素数1~10個の直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3~10個有する環状のアルコキシ基によって置換された炭素数1~10個のアルキル基を示す。

**【0020】**

C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、炭素数1~10個の直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3~10個有する環状のアルコキシカルボニル基によって置換された炭素数1~10個のアルキル基を示す。

## 【0021】

1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基とは、少なくとも1個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子で置換されたナフチル基を示す。

## 【0022】

複素芳香族基とは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子の内、少なくとも1つ以上の原子を含む単環の5員若しくは6員芳香環、または、これらの単環にベンゼン環が縮合しているか、若しくは、互いに縮合した双環性の芳香環を示す。

## 【0023】

C<sub>1-10</sub>アルコキシ基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を示す。

## 【0024】

ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、環状C<sub>3-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、環状C<sub>3-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基又はフェノキシ基から選択される1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。

## 【0025】

本発明における医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、リン酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などである。

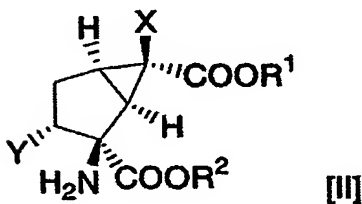
## 【0026】

式[I]で表される化合物のビスクロ[3.1.0]ヘキサン環上には5つの不斉炭素原子が存在する。

本発明の好ましい立体は、下記式[II]で表される絶対構造を有する光学活性体であるが、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在しうる。すなわち、本発明の化合物は次の式[II]で表される化合物の光学活性体、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。

## 【0027】

## 【化2】

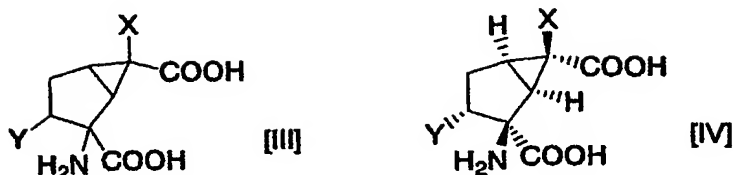


## 【0028】

本発明化合物である式[I]及び[II]は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、生体内で酵素的に又は化学的に加水分解を受け、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に対して強い拮抗作用を有する化合物である式[III]及び[IV]で表される化合物へとそれぞれ変換される。従って、本発明化合物は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する薬物としての機能を発揮する。

## 【0029】

## 【化3】



## 【0030】

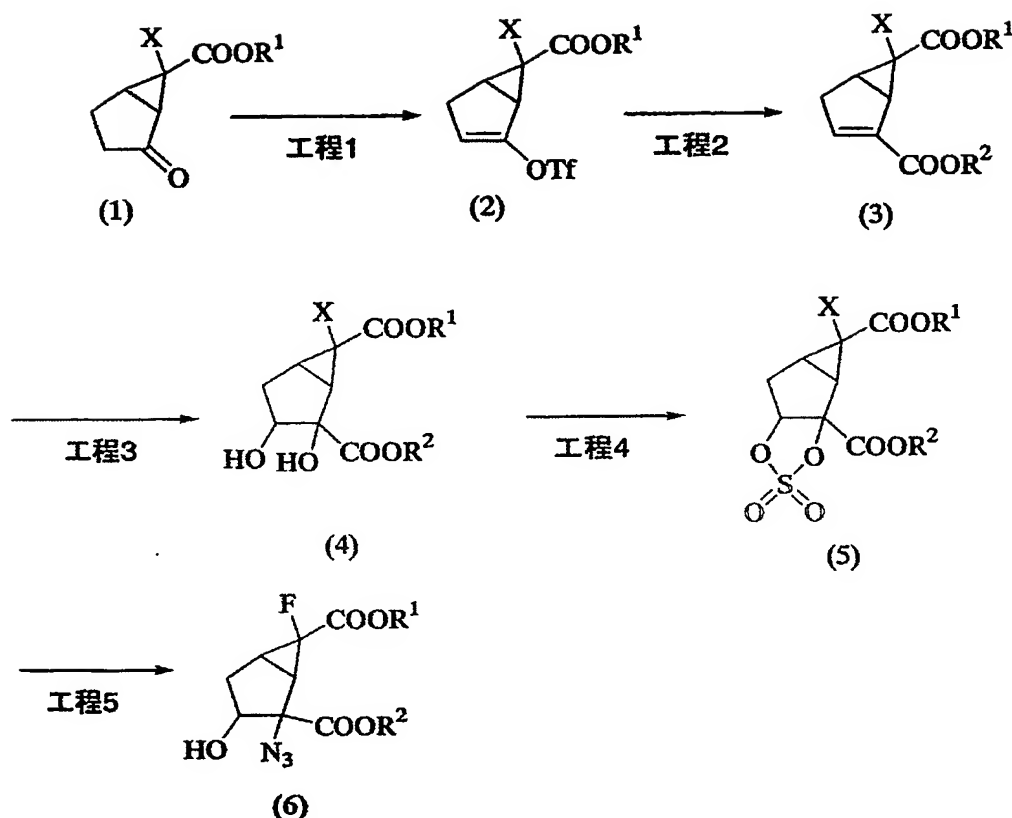
[式中、Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、 $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、 $-\text{SCHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{CHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NHCHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}^3\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、又は $-\text{OCOR}^5$ を示す(式中、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は同一又は異なって、水素原子、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。 $\text{R}^5$ は、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 $n$ は1または2の整数を示す)。]で表される2-アミノ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

## 【0031】

まず、本発明化合物[I]を合成するために必要な合成中間体でもある化合物(9)、(16)、(24)、(27)、(30)及び(33)は、下記のように製造することができる。(以下の反応式中、X、Y、 $n$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は前記と同義である。 $\text{R}^6$ は、メシル基、フェニルスルホニル基、トシル基、トリフルオロメチルスルホニル基などのアリール及びアルキルスルホニル基、ベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基を示す。 $\text{R}^7$ は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、 $p$ -フェニルベンゾイル基、(ピリジン-2-イル)カルボニル基などのアシル基、アリール基、ベンジル基、 $p$ -メトキシベンジル基、ジ( $p$ -メトキシフェニル)メチル基などのアルキル基、5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル基などのアルケニル基、ベンゼンスルフェニル基、2, 4-ジニトロスルフェニル基などのスルフェニル基、ベンジルスルフォニル基、ジフェニルフォスフィニル基やジアルキルフォスフォリル基等のアミノ基の保護基を示す。 $\text{A}^1$ は、式 $\text{R}^3$ 又は式 $\text{CHR}^3\text{R}^4$ を示す。 $\text{A}^2$ は、式 $\text{R}^5$ 又は式 $\text{CHR}^3\text{R}^4$ を示す。 $\text{Q}$ は、式 $\text{SR}^3$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、式 $\text{SCHR}^3\text{R}^4$ 、又は式 $\text{S}(\text{O})_n\text{CHR}^3\text{R}^4$ を示す。)

## 【0032】

## 【化4】



## 【0033】

工程1：化合物(1)を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルピス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応することにより、化合物(2)へと導くことができる。ここで、不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムピス(トリメチルシリル)アミド、リチウムヘキサメチルジシラザン等の金属アミド類、ナリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等の金属アルコール類を用いることができる。

## 【0034】

工程2：化合物(2)を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素及び $R^2OH$ と反応することによって化合物(3)へと導くことができる(Tetrahedron Letters 26, 1109(1985) 参照)。ここで遷移金属触媒とは、例えば0価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム(II)などの2価のパラジウムとトリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)などの配位子を用いて反応系内で調製することができる。また、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の0価のパラジウム試薬を直接用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

## 【0035】

工程3: 化合物(3)を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた一般的なジオール化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)やAD-mixを試薬とするSharplessの不斉シス-ジヒドロキシル化反応(Sharpless AD)(Tetrahedron Asymmetry 4, 133(1993)、J. Org. Chem. 57, 2768(1992)、J. Org. Chem. 61, 2582(1996)参照)などを用いてジオールへと酸化し、化合物(4)へ導くことができる。ここで、不活性溶媒とは、例えば、*t*-ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

## 【0036】

工程4: 化合物(4)を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下あるいは非存在下、塩化チオニルと反応後、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、過酸化水素、オキシソ、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の一般的な酸化剤(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)にて酸化し、化合物(5)に導くことができる。

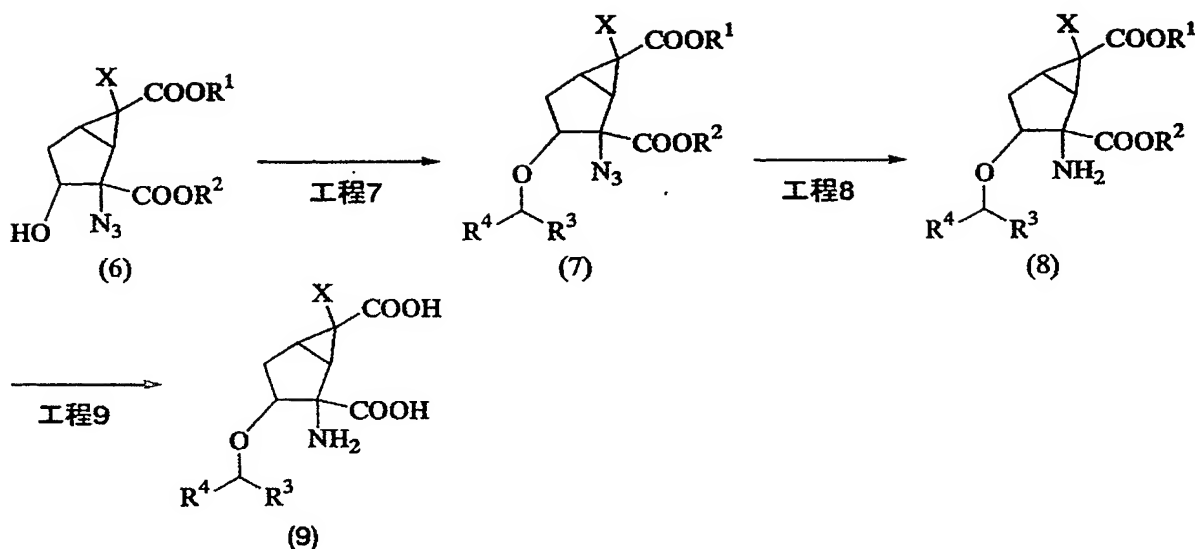
## 【0037】

工程5: 化合物(5)を例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応した後、加水分解することによって化合物(6)に導くことができる(J. Am. Chem. Soc. 110, 7538(1988)参照)。

得られた化合物(6)は、式[III]中、Yが式 $\text{OCHR}^3\text{R}^4$ の場合は、下記工程7、8及び9によって、本発明化合物の合成中間体である化合物(9)に導くことができる。

## 【0038】

## 【化5】

X=H, F, Y = OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>

## 【0039】

工程7：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外である化合物(6)の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、又は塩化水素等のブレンステッド酸触媒、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化スズ、又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等のルイス酸触媒の存在下、Zが、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基である式R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>CHZで表される化合物と反応することにより、化合物(7)に導くことができる(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2247(1985)、Synthesis, 568 (1987)参照)。ここで、Zは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。

さらに、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外である化合物(6)の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、Zが、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基以外の式R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>CHZで表される化合物と反応することにより、化合物(7)に導くこともできる。ここで、Zは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。

## 【0040】

工程8：化合物(7)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリ

ル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって化合物 (8) に導くことができる。

## 【0041】

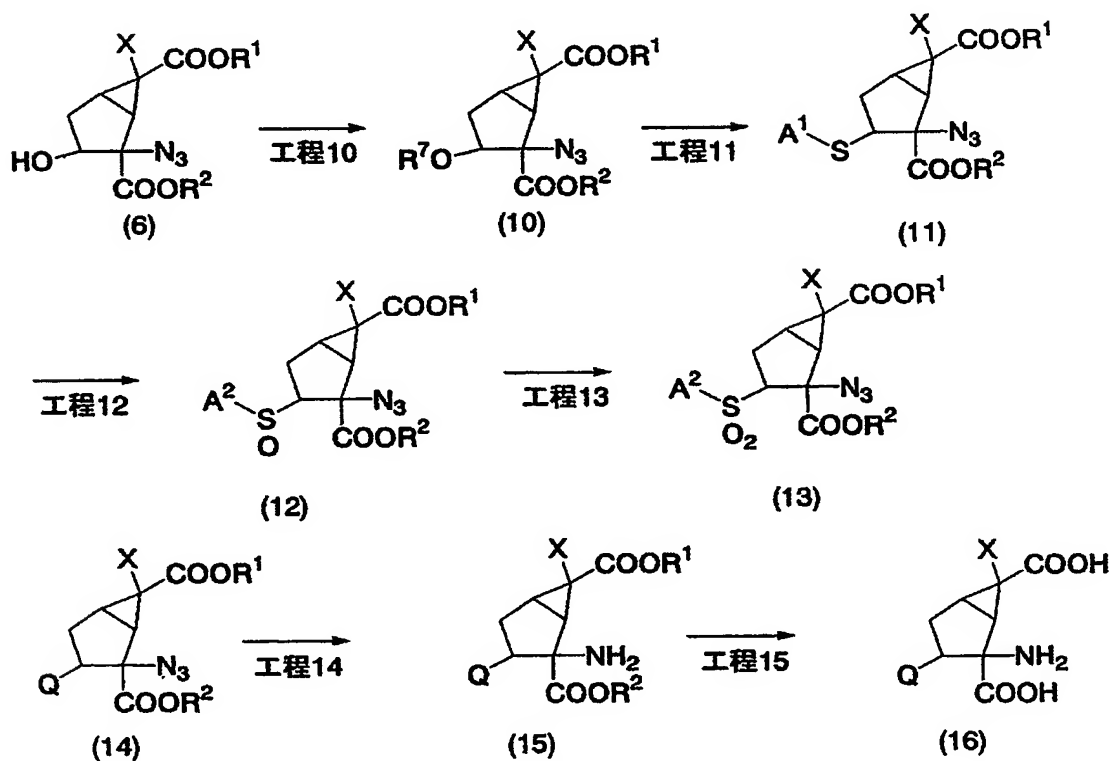
工程9:  $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子以外である化合物 (8) の式  $COOR^1$  及び式  $COOR^2$  で示される部分を一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物の合成中間体である化合物 (9) に導くことができる。

化合物 (6) は、式 [III] 中、Y が式  $SR^3$ 、式  $S(O)_nR^5$ 、式  $SCHR^3R^4$ 、式  $S(O)_nCHR^3R^4$  である場合は、下記に示す工程10、11、12、13、14及び15によって、本発明化合物の合成中間体である化合物 (16) に導くことができる。

## 【0042】

## 【化6】

$X=H, F$ ,  $Y=SR^3, S(O)_nR^5, SCHR^3R^4, S(O)_nCHR^3R^4$



## 【0043】

工程10:  $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子以外である化合物 (6) の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス (トリメチルシリル)

アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホンル化剤、または塩化メタンスルホン酸、塩化ベンゼンスルホン酸、塩化トルエンスルホン酸などのアルキル及びアリールスルホンル化剤との反応することにより、化合物(10)へと導くことができる。

#### 【0044】

工程11: 化合物(10)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド又はN, N-ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコラート類、ナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムと式 $A^1SH$ で表されるメルカプタン類及びチオフェノール類から調製される式 $A^1SNa$ 、式 $A^1SK$ などで表される化合物と反応することによって化合物(11)へと導くことができる。

#### 【0045】

工程12:  $A^1$ が水素原子ではない化合物(11)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、酢酸、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば過ヨウ素酸ナトリウムや過酢酸などを用いた一般的なスルフィドのスルフォキシドへの酸化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)を用いて化合物(12)へと導くことができる。

#### 【0046】

工程13: 化合物(12)又は $A^1$ が水素原子ではない化合物(11)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などを用いた一般的なスルフィド又はスルフォキシドのスルフォンへの酸化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)を用いて化合物(13)へと導くことができる。又は、 $A^1$ が水素原子ではない化合物(11)から、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などの一般的な酸化剤(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)を用いて、酸化剤の等量数、反応時間、反応温度や溶媒などの反応条件を制御することで、化合物(12)と化合物(13)の混合物を得ることも可能である。

#### 【0047】

工程14: 化合物(14)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウジンガー(Staudinger)反応(Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルム

アミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム／カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって化合物 (15) に導くことができる。

## 【0048】

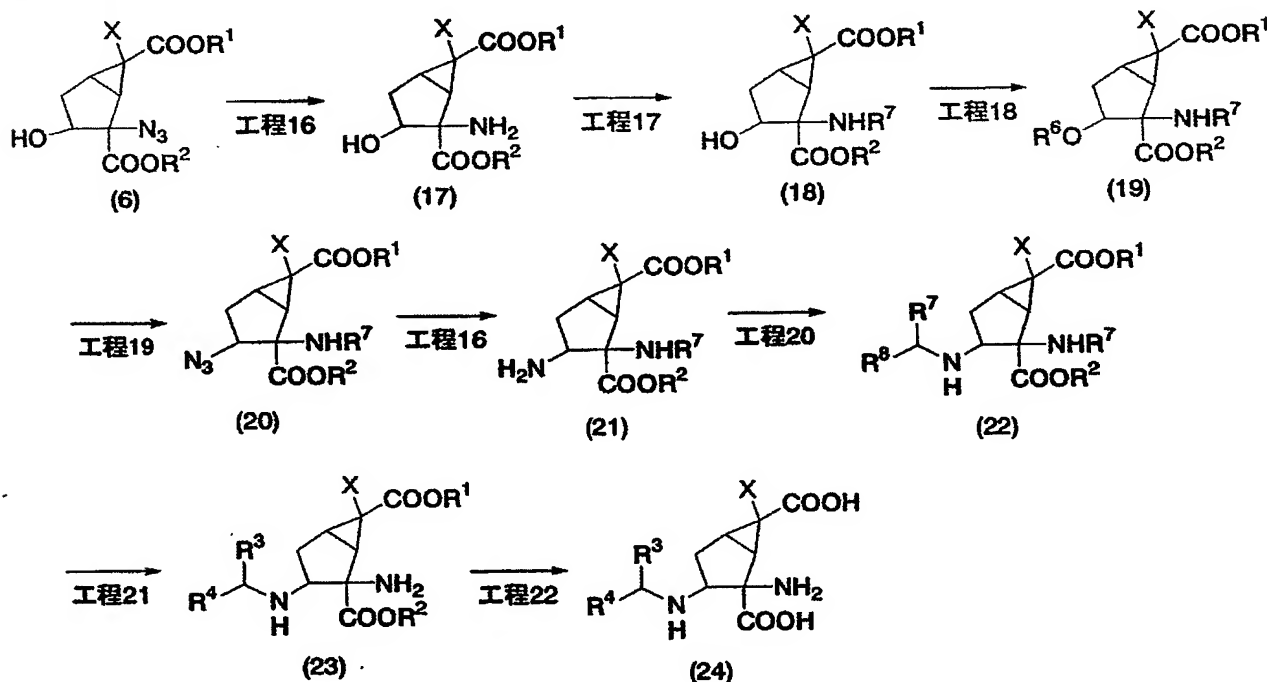
工程15:  $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (15) の式  $COOR^1$  及び式  $COOR^2$  で示される部分を工程9と同様の手法にて加水分解することで、本発明化合物の合成中間体である化合物 (16) に導くことができる。

式 [III] 中、Y が式  $NHCHR^3R^4$  又は式  $N(CR^3R^4)_2$  の場合は、合成中間体 (6) より、下記に示す工程16、17、18、19、20、21 及び 22 によって、本発明化合物の合成中間体である化合物 (24) 及び (27) に導くことができる。

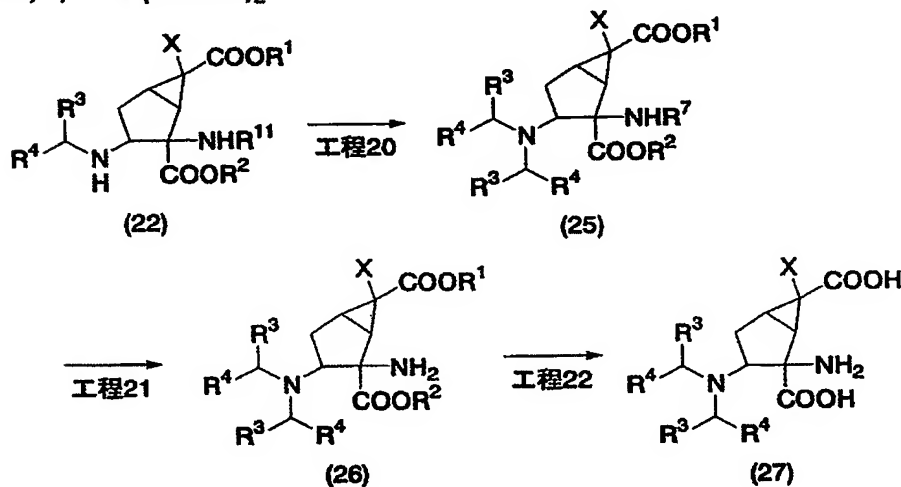
## 【0049】

## 【化7】

$X=H, F, Y = NHCHR^3R^4$



$X=H, F, Y = N(CHR^3R^4)_2$



## 【0050】

工程 16: 化合物 (6) 及び (20) は、工程 14 と同様の手法にてアジド基を還元することによって、それぞれ化合物 (17) 及び (21) に導くことができる。

【0051】

工程 17: 化合物 (17) のアミノ基を、一般的なアミノ基の保護反応によって (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) 化合物 (18) に導くことができる。

【0052】

工程 18:  $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子以外である化合物 (18) の水酸基を、工程 10 と同様の手法にてアルキル及びアリールスルホニル化することによって、化合物 (19) に導くことができる。

【0053】

工程 19: 化合物 (19) は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることによって化合物 (20) に導くことができる。

【0054】

工程 20: 化合物 (21) 及び (22) の式  $NH_2$  及び式  $R^3 R^4 C H N H$  で示されるアミノ基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下または非存在下、式  $R^3 R^4 C H Z$  で表される化合物と反応させることにより、それぞれ化合物 (22) 及び (25) に導くことができる。ここで Z は脱離基であり、例えばハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。さらに、化合物 (21) 及び (22) は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノトリヒドロホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、式  $R^3 C O R^4$  で表される化合物と反応させる B o r c h 反応 (A. F. Abdel-Magid et al., Tetrahedron Lett., 31, 5595 (1990) 参照) にて、還元的なアミノ化によりそれぞれ化合物 (22) および (25) へと導くこともできる。

【0055】

工程 21: 化合物 (22) 及び化合物 (25) のアミノ基の保護基  $R^7$  を一般的な脱保護反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にて脱保護しアミノ基へと変換し、それぞれ化合物 (23) 及び (26) に導くことができる。

【0056】

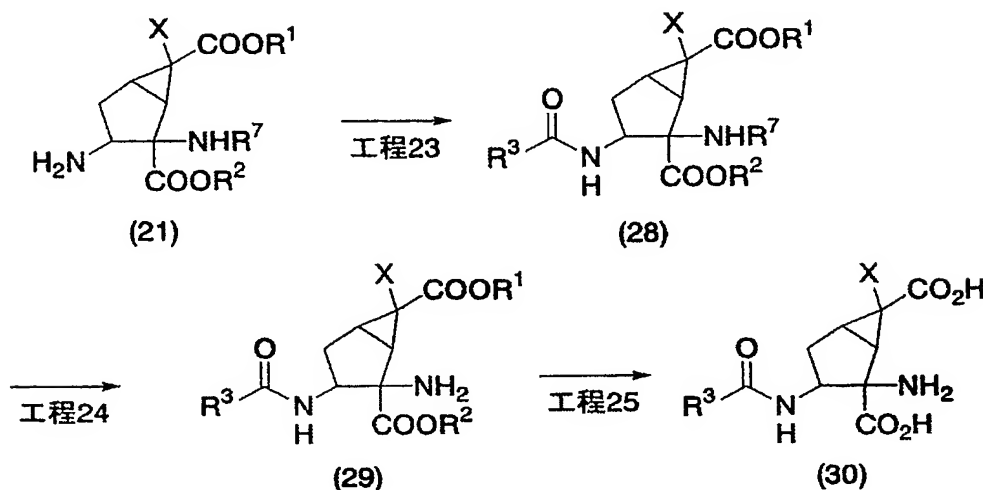
工程 22:  $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (23) 及び (26) の式  $C O O R^1$  及び  $C O O R^2$  で示される部分を工程 9 と同様の手法にて加水分解することで、本発明化合物の合成中間体である化合物 (24) 及び (27) に導くことができる。

式 [III] 中、Yが式 $\text{NHCOR}^3$ の場合は、化合物(21)より、下記に示す工程23、24及び25によって、本発明化合物の合成中間体である化合物(30)に導くことができる。

【0057】

【化8】

$\text{Y} = \text{NHCOR}^3$



【0058】

工程23：化合物(21)の3位のアミノ基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式 $\text{ZCOR}^5$ 又は式 $\text{R}^5\text{COOCOR}^5$ で表わされる化合物と反応させると化合物(28)に導くことができる。ここで、Zは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。または、 $\text{R}^3$ が水素原子の場合は、一般的なホルミル化反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)によって、化合物(28)に導くことができる。

【0059】

工程24：化合物(28)は、工程21と同様の手法による式 $\text{NHR}^7$ の脱保護反応にて、化合物(29)に導くことができる。

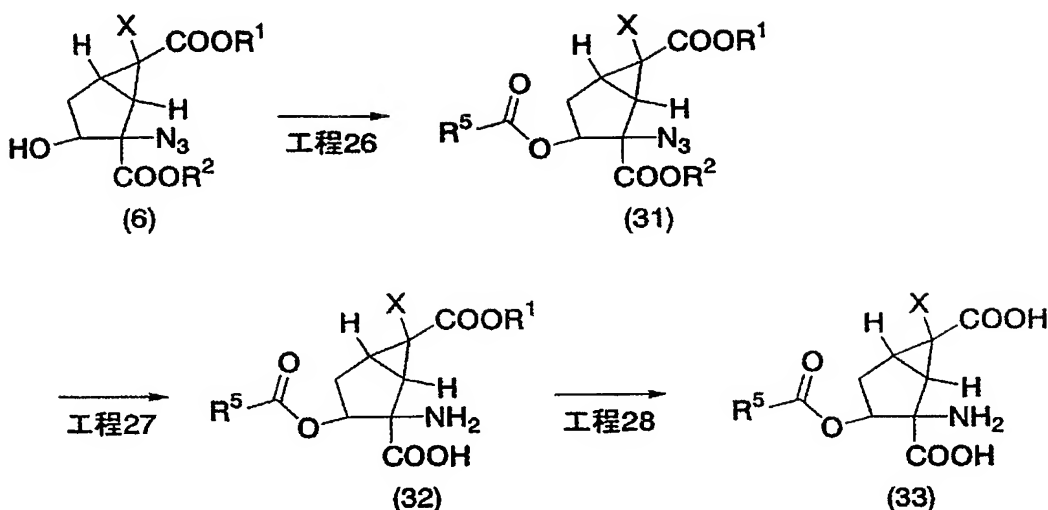
【0060】

工程25： $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ の少なくとも一方が水素原子以外の化合物(29)は、工程9と同様の手法によって式 $\text{COOR}^1$ 及び式 $\text{COOR}^2$ の加水分解反応にて、本発明化合物の中間体である化合物(30)に導くことができる。

式 [III] 中、Yが式 $\text{OCOR}^5$ の場合は、 $\text{R}^2$ がベンジル基である合成中間体(6)より、下記の工程26、27及び28によって、本発明化合物の合成中間体である(33)に導くことができる。

【0061】

## 【化9】



## 【0062】

工程26: R<sup>1</sup>が水素原子ではなく、R<sup>2</sup>がベンジル基である化合物(6)の水酸基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式ZCOR<sup>5</sup>又は式R<sup>5</sup>COOCOR<sup>5</sup>で表わされる化合物と反応させると化合物(31)に導くことができる。ここで、Zは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。

## 【0063】

工程27: 化合物(31)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照) によって得られるアミノ体を、さらに、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって還元的にベンジル基を脱保護し化合物(32)へ導くことができる。また、化合物(31)は、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって化合物(32)へ直接導くこともできる。

## 【0064】

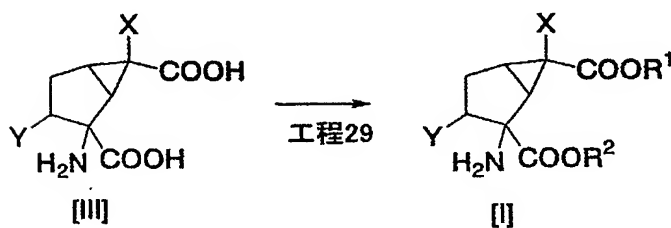
工程28: R<sup>1</sup>が水素原子以外の化合物(32)は、工程9と同様の手法によって、本発明化合物の合成中間体である化合物(33)に導くことができる。

本発明化合物[I]は、得られた合成中間体[III]の2つのカルボン酸部のモノエステル化、又は、ジエステル化によって製造することができる。

化合物 [III] のカルボン酸部を下記に示す工程 1 によって、ジエステル化又はモノエステル化によって、本発明化合物である化合物 [II] へ導くことができる。

【0065】

【化10】



【0066】

工程 29：化合物 [III] のカルボン酸部を、一般的なエステル化反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にて、本発明化合物である化合物 [I] へ導くことができる。また、化合物 [III] の 6 位炭素上のカルボン酸部を、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒中、若しくは無溶媒で、硫酸、リン酸、塩酸などの鉱酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの有機酸、塩化チオニル、塩化ホスホリルなどの酸塩化物の存在下又は非存在下、式  $R^1OH$  で示されるアルコールと短時間または反応温度を制御し反応させることによって、選択的に  $R^2$  が水素原子である本発明化合物である化合物 [I] に導くことができる。また、トリエチルボランや銅 (II) 錯体などを用いた  $\alpha$  アミノ酸の保護法によって、2 位の炭素上の  $\alpha$  アミノ酸部を保護した後 (International Journal of Peptide & Protein Research, 37, 210 (1991); Synthesis, 119 (1990); Helv. Chem. Acta, 44, 159 (1961) 参照)、6 位炭素上のカルボン酸を一般的なエステル化反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてエステル化し、さらに  $\alpha$  アミノ酸部の脱保護反応 (International Journal of Peptide & Protein Research, 37, 210 (1991); Synthesis, 119 (1990); Helv. Chem. Acta, 44, 159 (1961) 参照) にて、選択的に  $R^2$  が水素原子である化合物 [I] に導くことも可能である。また、 $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子以外の化合物 [I] の式  $COOR^1$  で示される部分を、短時間又は低温で、一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボン酸へと変換することによって、選択的に  $R^1$  が水素原子である本発明化合物である化合物 [I] に導くことができる。

【実施例】

【0067】

以下に実施例を示し、本発明を具体的に説明する。

【0068】

実施例 1

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(3-メチル) ブチルエステルの合成

3-メチルブタノール 20 mL に懸濁させた (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 1.50 g に、氷冷下、塩化チオニル 1.0 mL を加えた後、70℃で3時間攪拌した。放冷後、3-メチルブタノールを減圧下留去した。残渣にエタノール 15 mL およびプロピレンオキシド 15 mL を加え、1時間加熱還流した。放冷後、ジエチルエーテルで希釈し、析出した固体をろ取した。この固体を水、ジイソ

プロピルエーテル、ヘキサンで洗浄し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(3-メチル)-n-ブチルエステル1. 01gを得た。

**【0069】**

## 実施例2

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(6-メチル)ヘプチルエステルの合成

6-メチル-1-ヘプタノール10mLに懸濁させた(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸1. 00gに、氷冷下、塩化チオニル0. 4mLを加えた後、80℃で6時間攪拌した。放冷後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(ワコーゲル50C18(和光純薬): 展開溶媒 水 ~ 70%アセトニトリル水溶液)にて精製した。得られた固体をエタノール: 水から再結晶し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(6-メチル)ヘプチルエステル557mgを得た。

**【0070】**

実施例1及び2に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造及び物性データを下表に示す。

**【0071】**

【表 1】

化合物番号	X	Y	R¹	R²	NMR (300 MHz, TMS, CD3OD)	MS ESI (Neg)	実施例
1	F			H	0.93 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.52 - 1.59 (2H, m), 1.65 - 1.74 (1H, m), 2.31 - 2.64 (4H, m), 3.97 - 4.05 (1H, m), 4.24 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.47 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.59 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.0 Hz)	446 (M-H)⁻	1
2	F			H	0.91 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.26 - 1.43 (6H, m), 1.60 - 1.72 (2H, m), 2.31 - 2.67 (4H, m), 3.97 - 4.06 (1H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.47 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.59 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.7 Hz)	460 (M-H)⁻	1

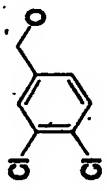
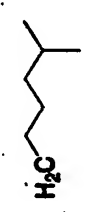
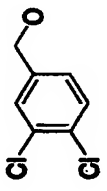
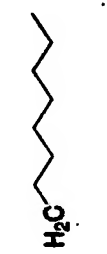
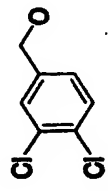

【0072】

【表2】

3	F			H	0.91 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.19 - 1.31 (2H, m), 1.49 - 1.72 (3H, m), 2.32 - 2.66 (4H, m), 3.98 - 4.70 (1H, m), 4.18 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.48 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.60 (1H, d, J = 11.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz)	460 (M-H) <sup>-</sup>	1
4	F			H	0.91 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.33 - 1.43 (4H, m), 1.46 - 1.60 (1H, m), 2.31 - 2.65 (4H, m), 3.98 - 4.05 (1H, m), 4.14 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.47 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.59 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.9 Hz)	460 (M-H) <sup>-</sup>	1
5	F			H	0.90 (3H, t, J = 6.5 Hz), 1.26 - 1.42 (8H, m), 1.59 - 1.72 (2H, m), 2.31 - 2.40 (2H, m), 2.48 (1H, dd, J = 13.3, 7.4 Hz), 2.50 - 2.66 (1H, m), 3.98 - 4.03 (1H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.47 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.59 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 1H), 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.0 Hz)	476 (M+H) <sup>+</sup>	1

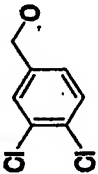
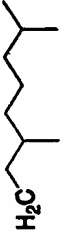
【0073】

【表 3】

6	F			H	0.90 (6 H, d, J = 6.5 Hz), 1.17 - 1.71 (7 H, m), 2.32 - 2.40 (2 H, m), 2.49 (1 H, dd, J = 13.2, 7.3 Hz), 2.55 - 2.66 (1 H, m), 3.98 - 4.07 (1 H, m), 4.20 (2 H, t, J = 6.5 Hz), 4.48 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 4.60 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 7.29 (1 H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.46 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (1 H, d, J = 1.9 Hz)	476 (M+H) <sup>+</sup>	1
7	F			H	0.90 (3 H, t, J = 6.6 Hz), 1.25 - 1.42 (10 H, m), 1.60 - 1.71 (2 H, m), 2.31 - 2.40 (2 H, m), 2.48 (1 H, dd, J = 13.4, 7.6 Hz), 2.5 - 2.7 (1 H, m), 4.05 - 4.06 (1 H, m), 4.19 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.47 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 4.59 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 7.28 (1 H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.45 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 1.9 (1 H, d, J = 1.9 Hz)	490 (M+H) <sup>+</sup>	1
8	F			H	0.89 (6 H, d, J = 6.7 Hz), 1.15 - 1.39 (6 H, m), 1.47 - 1.71 (3 H, m), 2.33 - 2.65 (4 H, m), 4.02 (1 H, m), 4.19 (2 H, t, J = 6.5 Hz), 4.48 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 4.60 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 7.29 (1 H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.46 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.0 Hz)	488 (M-H) <sup>-</sup>	2

【0074】

【表 4】

9	F			H	0.86 - 0.95 (9 H, m), 1.06 - 1.76 (10 H, m), 2.31 - 2.66 (4 H, m), 3.98 - 4.05 (1 H, m), 4.24 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 4.47 (1 H, d, J = 11.8 Hz), 4.59 (1 H, m), 7.28 (1 H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.45 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 1.8 Hz)	516 (M-H) <sup>-</sup>	2
---	---	---	---	---	--	---------------------------	---

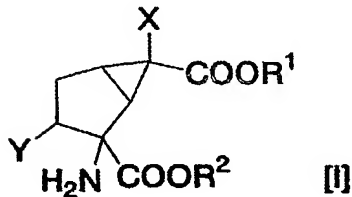
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、経口活性の高いグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供する。

【解決手段】下記式 [I]

【化1】



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-10}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-10}$ アルキル基、アジド $C_{1-10}$ アルキル基、アミノ $C_{2-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル $C_{1-10}$ アルキル基を示し、又は、 $R^1$ 及び $R^2$ の何れか一方が水素原子のとき、他方が $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-10}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-10}$ アルキル基、アジド $C_{1-10}$ アルキル基、アミノ $C_{2-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル $C_{1-10}$ アルキル基を示す。Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、 $-OCHR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)_2$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^5$ を示す(式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。 $R^5$ は、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1または2の整数を示す)。]で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-128663
受付番号	50400701368
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成16年 4月26日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 4月23日

特願 2 0 0 4 - 1 2 8 6 6 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 2 8 1 9 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 2 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号
氏 名	大正製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**